

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

Published  
15.4.97

(11)Publication number : JP 09100295  
(43)Date of publication of application : 15.04.1997

(51)Int.Cl.

C07J 63/00  
A61K 31/70  
A61K 35/78

(21)Application number : 08-151245

(71)Applicant : TORAY IND INC  
ZONGO KUSHUEYUEN CHENDO  
SENNU IENCHUSO

(22)Date of filing : 12.06.1996

(72)Inventor : KAWABE NORIO  
TOGAMI YASUHIKO  
TOKUDA MASAHIKO  
ISHIZUKA CHIIHIRO  
YU BUNSHO  
CHO TATSUO

(30)Priority

Priority number : 07146542 Priority date : 13.06.1995 Priority country : JP

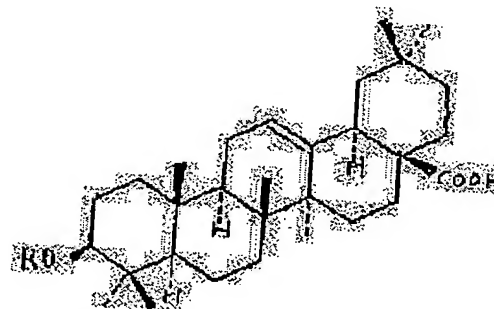
BEST AVAILABLE COPY

**(54) NEW TRITERPENOID SAPONINS AND THERAPEUTIC AGENT, HAVING AXIS-CYLINDER PROCESS ELONGATING ACTION AND COMPRISING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT**

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject new compound, which is a physiologically active substance, comprising specific triterpenoid saponins, having axis-cylinder process elongating actions and useful as an active ingredient, etc., of a therapeutic agent for Alzheimer type senile dementia, sequelae, etc., to cerebral apoplexy.

**SOLUTION:** The new triterpenoid saponins are represented by the formula (R is a saccharide chain of an oleanolic acid glycoside). The saccharide chain of the oleanolic acid glycoside comprises Ara, Rha and Glc and is useful as a physiologically active substance having axis-cylinder process elongating actions for an antidement agent for Alzheimer type senile dementia and a therapeutic agent, etc., of sequelae to cerebral apoplexy. The new physiologically active substance is obtained by drying the whole herb of *Triplostegia grandiflora* Gagnep., belonging to the family Dipsacaceae and naturally growing in Szechwan Province in China, then extracting the dried whole herb with a 95% ethanol, distilling away the solvent in the extracted solution and treating the resultant dark brown solid by centrifugal liquid-liquid partition chromatography using a solvent comprising chloroform/methanol/isopropyl alcohol/water.



**LEGAL STATUS**

- [ ] of request for examination]
- [ ] of sending the examiner's decision of rejection]
- [ ] of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted to a patent]
- [ ] of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

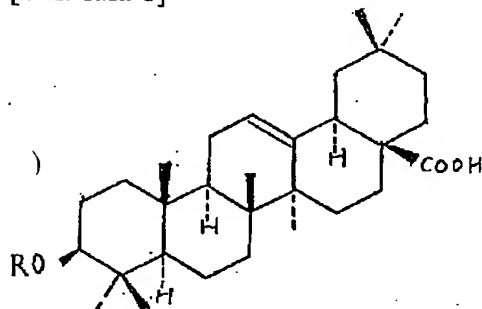
CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula (I)

[Formula 1]



[R is new triterpenoid saponins shown by sugar-chain] of an oleanolic-acid glycoside.

[Claim 2] The new triterpenoid saponins according to claim 1 by which the sugar chain of an oleanolic-acid glycoside is constituted from Ara, Rha, and Xyl

[Claim 3] The new triterpenoid saponins according to claim 2 whose sugar chains which consist of Ara, Rha, and Xyl are Ara-Rha-Xyl, Ara-Rha-Xyl-Rha, Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl, Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl-Xyl, and Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl-Xyl-Xyl

[Claim 4] The treatment agent which has the neural-spine expansion operation which makes an active principle new triterpenoid saponins according to claim 1, 2, or 3.

[Claim 5] The treatment agent according to claim 4 whose treatment agent which has a neural-spine expansion operation is the Alzheimer type senile dementia or an apoplexy sequela.

---

[ Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] this invention relates to the treatment agent which has the neural-spine expansion operation which makes new triterpenoid \*\*\*\*\*s and it an active principle.

[0002]

[Description of the Prior Art] Increasing in recent years, many of choline operation nature neurons of the my \*\*\*\*\* nucleus which is a nerve cell which manage storage and thinking in a certain Alzheimer type senile dementia become extinct, and although being lost is checked with many cases, it is shown clearly that a nerve growth factor (NGF is called hereafter) is indispensable to survival and specialization of this nerve cell [Pharmacia and 22,147 (1986)]. NGF makes a nerve cell specialize within a test tube, and it urges to extension of a neural spine, or it is maintaining survival of a nerve cell. Things [S. to which NGF suppresses the denaturation of the acetylcholine operation nature nervus by fiber disconnection, and defluxion While the maze learning disability of neuroscience letters (Neuroscience Lett.), such as Korsching, the 66th volume, 175th page (1986)], and an old age rat is improved, suppressing an atrophy of an acetylcholine operation nature nerve cell is reported [Ayumi of medicine, such as the Shigeno table, the 145th volume, and the 579th page (1986)]. From these things, it is suggested that NGF may serve as the therapeutic drug of the Alzheimer type senile dementia. Moreover, preventing defluxion of the hippocampus nerve cell of a brain ischemia jird is also confirmed, and NGF is considered to be useful also as an apoplexy sequela therapeutic drug.

[0003] Moreover, various compounds other than protein are also known. For example, a ganglioside compound is indicated by JP,5-271081,A and the thiophene compound with which the physiological active substance to which a diacyl type glycerophospholipid has [ NGF operation reinforcement factor ] a neural-spine expansion operation in JP,6-157419,A as a production accelerator of a nerve growth factor at JP,6-157338,A has a nerve growth factor production promotion operation in JP,6-157512,A again as a nerve growth factor production accelerator at JP,6-128264,A in \*\*\*\*\* pyrrolo quinolines is indicated by JP,6-9396,A as a nerve growth

factor Mr. agent, respectively.

[0004] On the other hand, Saito, Kasuya [Japan J. Pharmacol, 27,114 (Supplement) (1977), the same magazine, and 27,445(1977)] consider the New Right vegetation promotion operation of NGF interneurone fiber of saponins under the organ culture of a \*\*\*\*\* spinal-marrow radix-dorsalis ganglion and the sympathetic ganglia, and gin \*\*\*\*\* Rb1 and Rd has a remarkable potentiation in gin \*\*\*\*\*s of a carrot -- \*\*\*\*\* saponin (shikusetsusaponin) It has reported that powerful NGF enhancing effect is accepted in III, juju \*\*\*\*\* (ujuboside) B, glycoside (glycoside) K, H1H2, etc. All of these saponins are steroid saponins.

[0005]

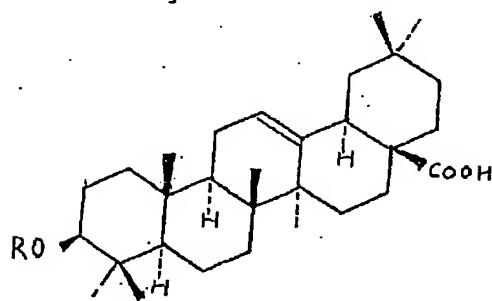
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Although matter various until now has been proposed as above-mentioned, the medicine which can still be satisfied is not found out.

[0006] then, the purpose of this invention -- NGF -- it is in offering anti-dementia medicine, such as the new physiological active substance which has a neural-spine expansion operation [ like ], i.e., the Alzheimer type senile dementia etc., and the therapeutic drug of an apoplexy sequela

[0007]

[Means for Solving the Problem] As a result of advancing the extraction from many China medicinal plants, fractionation, and refining for the aforementioned purpose achievement and considering various neural-spine expansion operations about each, this invention persons find out that a certain kind of vegetation contains the physiological active substance which has a neural-spine expansion operation, and came to complete this invention.

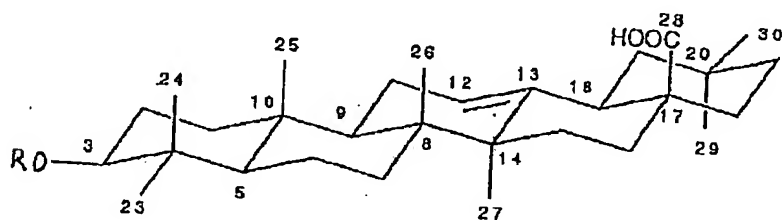
[0008] That is, according to this invention, it is a formula (I).  
[Formula 2]



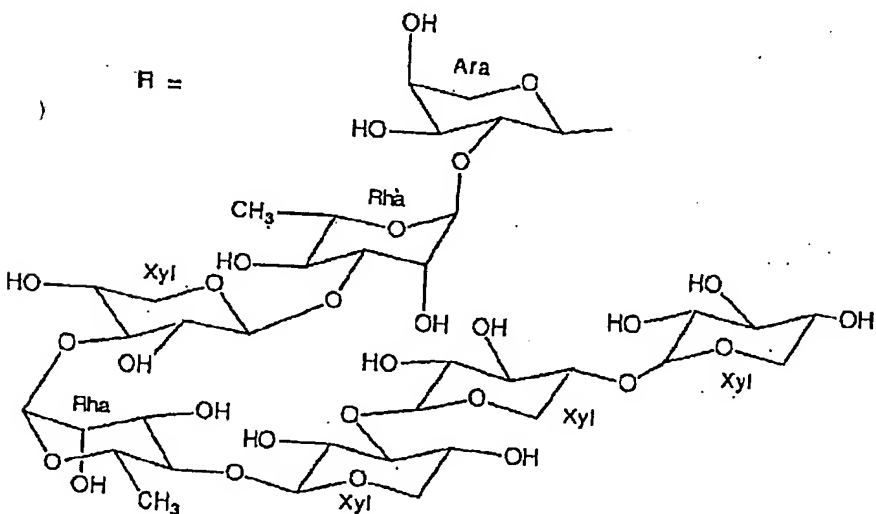
[R is sugar-chain] of an oleanolic-acid glycoside and can offer the new triterpenoid saponins by which the sugar chain of an oleanolic-acid glycoside is constituted from Ara, Rha, and Xyl.

[0009] [Embodiments of the Invention] The compound of this invention is contained in the vegetation and \*\*\*\* (department Triplostegia [of pine \*\*\*\*\*] grandifora Gagnep.) which mainly grow wild in China Sichuan. Xeransis can be used for the entire plant, subsequently it can extract by ethanol 95%, suitable separation methods, such as a column chromatography, can be used for the crude extract obtained by distilling off a solvent, and the compound of a formula (I) can be obtained a separation and by refining. Thus, physiological-active-substance Triplostegia of the obtained this invention As for A-E, each structure was determined from analysis results, such as NMR spectrum, MS spectrum, and sugar analysis. For example, Triplostegia E has the following structures.

[Formula 3]



R =



[0010] In addition, Triplostegia A-D have the following sugar chains.  
Triplostegia A: Ara-Rha-Xyl  
Triplostegia B: Ara-Rha-Xyl-Rha  
Triplostegia C: Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl  
Triplostegia D: Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl-Xyl

[0011] In order to use the compound of this invention as drug, a medicine is prescribed for the patient as a physic tablet which added the additive permitted by remaining as it is or this in hysic in the compound of this invention. Or a medicine is prescribed for the patient as the extraction

extractives or extract (thing excluding the extracting solvent from extraction extractives) of \*\*\*\* containing those mixture and them. Taking orally or any parenteral medication gestalt is possible for this physic tablet. In the case of internal use, a medicine can also be prescribed for the patient by usual technique, such as a capsule, a tablet, and powder material. Moreover, in the case of a parenteral administration, a medicine is prescribed for the patient by dosage forms, such as the injection and the solution. The gradual release agent is also still effective. Moreover, the combined use with other medicines can also be performed. Tablet-ization can be performed by the technique of common use. The compound of this invention will be medicated with a day in several steps in 0.01-500mg /to adult's patient. This dose can be suitably fluctuated according to the modality of illness, a patient's age, weight, and a symptom.

[0012]

[Example] The medicinal action of the compound in connection with the manufacture example and this invention of the triterpenoid saponins expressed with a formula (I) below is shown in an example. this invention is not limited to these examples.

After drying the entire plant of \*\*\*\* (Triplostegiagrandifora Gagnep.) of the department of pine \*\*\*\*\* which grows wild in manufacture:China Sichuan of example 1 triterpenoid saponins, it extracted by ethanol 95%, and when the solvent of an extract was distilled off, the dark-brown solid-state was obtained. Using the solvent which consists of chloroform / methanol / isopropyl alcohol / water (4/3/1/2) in 3.5g of this extract, a centrifugal \*\*\*\* partition chromatography (CPC) is performed and eight fractions are obtained. B (201mg) and C (305mg) were found out as a fraction with activity. subsequently, fraction B -- Rover RP-18 (size A) -- using a methanol/water (3/7-8/2) -- subsequently -- an isopropanol/water (3/2) -- further, with a methanol/water (6/4-7/3), a chromatography separation is performed and 104mg was obtained as an activity fraction Column chromatography is performed for this, using chloroform / methanol / water (4:1:0. 1) as silica gel 60 (70-230 meshes, 1.2x18.0cm) and a solvent, and it is active-ingredient Triplostegia. A (3.4mg) was purely obtained as fraction B. Re-chromatography of the fractions D-F (44mg) is carried out, and it is Triplostegia as an active ingredient. B (35.5mg) was obtained purely. Fractions H-I (34.2mg) also perform a column chromatography separation again, and it is Triplostegia as an active ingredient. C (8.8mg) and D (3.0mg) were obtained. Robber column chromatography and a silica gel column chromatography separation are similarly performed from fraction C (305mg) of previous CPC, and it is Triplostegia. E (20.4mg) was purely obtained as an active ingredient.

[0013] Triplostegia 13C of A-E and <sup>1</sup>HNMR \*\*\*\*\*, MS data, and sugar analysis were synthesized, and structure decision was performed. For any compound, an aglycon fraction is a formula III. It is an oleanolic acid (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>), and sugar fractions differed respectively. In addition, the carbon number of NMR is a formula (III). It was followed and attached.

[0014] (1) The NMR data:aglycon fraction of each compound [chemical shift delta (ppm)]

[Table 1]

## Triplostegia A

炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	38.98	
2	26.55	
3	88.97	1.82, 2.06
4	39.57	3.298 (11.5, 4.3)
5	56.07	-
6	18.59	0.827 (11.3)
7	33.20	
8	39.83	-
9	48.13	-
10	37.10	-
11	23.71	
12	122.60	5.471 (3, 5)
13	144.79	-
14	42.23	-
15	28.33	
16	23.83	
17	46.76	-
18	42.03	
19	46.55	3.26 (11, 4)
20	30.91	1.80, 1.29
21	34.25	-
22	33.20	
23	28.29	1.265
24	17.06	1.076
25	15.54	0.859
26	17.44	0.981
27	26.18	1.310
28	180.32	-
29	33.28	0.962
30	23.79	

[Table 2]

## Triplostegia B

炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	38.92	0.85, 1.50
2	26.55	1.83, 1.98
3	88.87	3.286 (11.6, 4.3)
4	39.53	-
5	56.01	0.822 (12.0)
6	18.53	1.32, 1.55
7	33.16	1.81, 1.28
8	39.76	-
9	48.07	1.66 (9.2, 8.8)
10	37.04	-
11	23.65	1.93, 2.10
12	122.54	5.477 (4.0, 3.3)
13	144.77	-
14	42.16	-
15	28.28	1.22, 2.13
16	23.78	1.92
17	46.71	-
18	41.96	3.263 (11.0, 3.7)
19	46.49	1.28, 1.82
20	30.90	-
21	34.19	1.23, 1.44 (13.5, 3.0)
22	33.16	1.99, 1.47
23	28.20	1.268 (s)
24	17.05	1.085 (s)
25	15.52	0.854 (s)
26	17.39	0.882 (s)
27	26.17	1.316 (s)
28	180.41	-
29	33.26	0.968 (s)
30	23.77	1.013 (s)

[Table 3]



## Triplostegia C

炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	38.95	
2	26.53	
3	88.96	
4	39.53	3.288 (11.6, 4)
5	56.03	-
6	18.64	0.824 (d, 11.6)
7	33.20	
8	39.77	-
9	48.09	-
10	37.05	-
11	23.67	
12	122.55	
13	144.80	5.479 (4.0, 3.4)
14	42.19	-
15	28.29	
16	23.79	
17	46.77	-
18	41.99	
19	46.54	3.26 (11.4, 0)
20	30.89	-
21	34.20	
22	33.20	
23	28.23	1.264
24	17.03	1.077
25	15.53	0.856
26	17.41	0.980
27	26.17	1.314
28	180.57	-
29	33.24	0.967
30	23.78	1.013

[Table 4]

## Triplostegia D

炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	39.01	
2	26.57	
3	88.95	3.283 (11.6, 4.4)
4	39.58	—
5	56.09	0.823 (d, 11.6)
6	18.61	
7	33.29	
8	39.86	—
9	48.17	
10	37.13	—
11	23.84	
12	122.52	5.472 (4.0, 3.4)
13	144.95	—
14	42.27	—
15	28.39	
16	23.84	
17	46.82	—
18	42.11	3.28
19	46.65	
20	30.96	—
21	34.35	1.251
25	15.57	0.862
26	17.47	0.992
27	26.21	1.313
28	未検出	—
29	33.29	0.960
30	23.84	1.017

[Table 5]

## Tripllostegia E

炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	38.97	
2	26.55	
3	88.93	3.286 (11.6, 4.3)
4	39.54	—
5	56.06	0.824 (d, 11.6)
6	18.56	
7	33.26	
8	39.81	—
9	48.12	
10	37.08	—
11	23.70	
12	122.55	5.479 (4.0, 3.4)
13	144.83	—
14	42.22	—
15	28.33	
16	23.82	
17	48.76	—
18	42.02	3.27 (12.4, 3)
19	46.57	
20	30.91	—
21	34.25	
22	33.23	
23	28.25	1.261
24	17.05	1.076
25	15.53	0.857
26	17.44	0.982
27	26.18	1.314
28	180.50	—
29	33.26	0.965
30	23.79	1.012

(2) The NMR data:sugar fraction of each compound [chemical shift delta (ppm)]

[Table 6]

## Tripllostegia A

糖炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース		
1	104.73	4.875 (J1,2=5.5)
2	75.77	4.469 (J2,3=7.3)
3	73.49	4.24
4	88.51	4.275
5	66.64	3.803 (J5,5-11.3, J4,5=1.7)
ラムノース		
1	101.35	4.296 (J4,5=4.9)
2	71.82	6.018 (J1,2=1.5)
3	82.39	4.817 (J2,3=3.4)
4	72.57	4.631 (J3,4=9.5)
5	69.75	4.398 (J4,5=9.5)
6	18.36	4.538 (J5,6=6.1)
キシロース		
1	106.71	1.561
2	75.22	5.232 (J1,2=7.5)
3	77.82	4.030 (J2,3=8.5)
4	70.82	4.092 (J3,4=8.5)
5	67.05	4.128 (J4,5=5.2, 9.5)
		3.613, 4.24 (J6,6=11.3)

[Table 7]

## Triplostegia B

糖炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.83	4.850 (5.6)
	2 75.65	4.480 (7.5, 5.6)
	3 73.85	4.24
	4 68.86	4.28
	5 64.86	3.808 (11.3, 1.9)
		4.31 (11.3, 4.6)
ラムノース1	1 101.27	6.048 (1.7)
	2 71.54	4.813 (3.4, 1.7)
	3 81.98	4.638 (9.5, 3.4)
	4 72.53	4.399 (t, 9.5)
	5 69.72	4.545
	6 18.31	1.546 (6.1)
キシロース	1 106.39	5.205 (7.7)
	2 75.43	3.993 (8.9, 7.7)
	3 83.02	4.194 (t, 8.9)
	4 89.27	4.039 (5.5, 8.9, 10.2)
	5 86.96	3.592 (11.6, 10.2)
		4.22
ラムノース2	1 102.39	6.070 (1.7)
	2 72.11	4.688 (3.4, 1.7)
	3 72.29	4.536 (9.5, 3.4)
	4 73.80	4.261 (t, 9.8)
	5 69.76	4.83
	6 18.42	1.622 (6.1)

[Table 8]

## Triplostegia C

糖炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.74	4.857 (J1,2=5.7)
	2 75.84	4.461 (J2,3=7.5)
	3 73.52	4.23
	4 88.55	4.29
	5 64.70	3.812 (J5,5=11)
		4.31
ラムノース1	1 101.38	6.011 (J1,2=1.6)
	2 71.60	4.807 (J2,3=3.2)
	3 82.20	4.629 (J3,4=9.2)
	4 72.63	4.386 (J4,5=9.6)
	5 89.75	4.528 (J5,6=6.1)
	6 18.33	1.554
ラムノース2	1 102.07	6.039 (J1,2=1.6)
	2 71.90	4.666 (J2,3=3.2)
	3 72.37	4.610 (J3,4=9.2)
	4 83.85	4.317 (J4,5=9.6)
	5 67.93	4.815 (J5,6=6.1)
	6 18.26	1.67
キシロース1	1 106.47	5.191 (J1,2=7.7)
	2 75.55	3.983 (J2,3=8.9)
	3 82.89	4.178 (J3,4=8.9)
	4 69.31	4.03
	5 67.08	3.602 (J4,5=10.3)
		4.23 (J5,5=11.6)
キシロース2	1 105.94	5.103 (J1,2=7.7)
	2 74.75	3.847 (J2,3=8.9)
	3 87.15	4.003 (J3,4=8.9)
	4 68.96	4.11
	5 66.56	3.492 (J5,5=11.4)
		4.185 (J4,5=10.0, J4,5=4)

[Table 9]

Triplostegla D

糖炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.74	4.861 (J1,2=5.5)
	2 75.84	4.455 (J2,3=7.3)
	3 73.52	4.22
	4 68.55	4.25
	5 64.70	3.789 (J5,5=11.6, J4,5=2.4)
ラムノース1	1 101.38	4.285 (J4,5=4.9)
	2 71.60	6.003 (J1,2=1.6)
	3 82.20	4.788 (J2,3=3.3)
	4 72.63	4.611 (J3,4=9.5)
	5 69.75	4.359 (J4,5=9.5)
	6 18.33	4.517 (J5,6=6.1)
ラムノース2	1 102.07	1.537
	2 71.90	6.039 (J1,2=1.6)
	3 72.37	4.634 (J2,3=3.3)
	4 83.85	4.573 (J3,4=9.5)
	5 67.93	4.311 (J4,5=9.5)
	6 18.26	4.792 (J5,6=6.1)
キシロース1	1 106.47	1.635
	2 76.55	5.176 (J1,2=7.6)
	3 82.89	3.962 (J2,3=8.8)
	4 69.31	4.162 (J3,4=8.8)
	5 67.08	4.02
キシロース2	1 105.94	3.577 (J4,5=10.4)
	2 74.75	4.21 (J5,5=11.6)
	3 87.15	5.127 (J1,2=7.3)
	4 68.98	3.95
	5 66.56	3.97
キシロース3	1 105.82	3.99
	2 75.02	3.448 (J4,5=10.1)
	3 77.84	4.17 (J5,5=11.6)
	4 70.69	5.115 (J1,2=7.3)
	5 67.08	3.98 (J2,3=8.8)
		4.063 (J3,4=8.8)
		4.11
		3.637 (J4,5=9.8)
		4.26 (J5,5=11.6)

[Table 10]

## Triplostegia E

糖炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.75	4.858 (J1,2=5.7)
	2 75.77	4.466 (J2,3=7.4)
	3 73.52	4.23
	4 68.56	4.27
	5 64.73	3.803 (J5,5=11.3, J4,5=2)
ラムノース1	1 101.31	4.30
	2 71.55	6.021 (J1,2=1.6)
	3 82.05	4.81 (J2,3=3.3)
	4 72.55	4.626 (J3,4=9.5)
	5 69.75	4.384 (J4,5=9.5)
ラムノース2	1 102.02	4.531 (J5,6=6.1)
	2 71.84	1.546
	3 72.31	6.048 (J1,2=1.6)
	4 83.69	4.650 (J2,3=3.3)
	5 67.90	4.584 (J3,4=9.5)
キシロース1	1 106.38	4.319 (J4,5=9.5)
	2 75.53	4.80 (J5,6=8.1)
	3 82.78	1.640
	4 69.25	5.190 (J1,2=7.7)
	5 67.03	3.975 (J2,3=8.8)
キシロース2	1 105.81	4.175 (J3,4=8.8)
	2 74.76	4.03
	3 86.88	3.593 (J4,5=9.8)
	4 68.89	4.22 (J1,2=7.7)
	5 66.50	5.129 (J1,2=7.7)
キシロース3	1 105.19	3.96
	2 74.82	3.97
	3 77.50	3.99
	4 70.47	3.453 (J4,5=9.8)
	5 67.03	4.17 (J5,5=11.6)
キシロース4	1 103.59	5.108 (J1,2=7.7)
	2 73.76	3.98 (J2,3=8.8)
	3 75.40	4.101 (J3,4=8.8)
	4 76.89	4.12
	5 64.52	3.645 (J4,5=9.8)

(3) Angle-of-rotation  $[\alpha]_D$  of each compound [Table 11]各化合物の旋光度  $[\alpha]_D$ 

Triplostegia	A: $[\alpha]_D^{25} - 3.63$ (MeOH C=0.11)
同上	B: $[\alpha]_D^{25} - 25.45$ (MeOH C=0.495)
同上	C: $[\alpha]_D^{25} - 29.64$ (MeOH C=0.425)
同上	D: $[\alpha]_D^{25} - 8.42$ (MeOH C=0.095)
同上	E: $[\alpha]_D^{25} - 30.14$ (MeOH C=0.94)

## (4) The mass analysis of each compound (the FAB-MS method / cation detection)

[Table 12]

各化合物の質量分析 (FAB-MS法/正イオン検出)

	<i>Triplostegia</i>	A: m/z = 867 (M+1) + C48H74O15 MW 866
同上		B: m/z = 1013 (M+1) + C52H84O19 MW 1012
同上		C: m/z = 1145 (M+1) + C57H92O23 MW 1144
同上		D: m/z = 1278 (M+2) + 1289 (M+1+Na) + C62H100O27 MW 1276
同上		E: m/z = 1409 (M+1) + 1431 (M+1+Na) + C67H108O31 MW 1408

84ml of acetic anhydrides is made to suspend L-arabinose 15g of synthetic : marketing of example 2 triterpenoid saponin, and 8.6g of sodium acetate, and it carries out heating reflux for 2 hours. A reaction solution is poured out into iced water and it carries out by \*\* with the ether. Water, a sodium hydrogencarbonate, and water wash an organic layer one by one, it dries with magnesium sulfate, and a solvent is distilled off. A silica gel column refines the yellow oily matter obtained, and the 24g tetrapod acetyl field is acquired. This compound was made into the sugar donator as it was, and distributor shaft coupling with an oleanolic acid was performed by the following technique. 257mg of perchloric acid silver, and tin chloride (IV) 73microl -- ether 6ml -- it is made to suspend in inside and stirs at a room temperature for 1 hour A reaction solution is cooled at 0 degree C, and 6ml of the ether solution of tetrapod acetyl arabinose and an I Norian acid is added. me who stir for 5 hours, add sodium-hydrogencarbonate water, dry an extraction and an organic layer with magnesium sulfate with the ether, distill off a solvent, and have arabinose as a sugar fraction -- the glycoside of a \*\*\*\*\* acid was obtained

[0015] The ratio of alpha of the obtained glycoside and beta was about 1:1. The sodium methoxide was made for this glycoside to act in a methanol with mixture, and the deprotection of the fraction of sugar was performed. The mixture of alpha and beta was TLC for preparative isolation of the antiphase of Merck Co., and it dissociated by developing by the solvent of methanol:water =9:1, and it obtained each as a simple substance. The result of NMR of each compound was shown in Tables 13-16.

[0016]

[Table 13]

## α体 (アグリコン部分)

炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	39.07	
2	26.83	
3	89.02	
4	39.77	3.354 (11.8, 4.3)
5	56.17	-
6	18.76	
7	33.53	
8	40.03	-
9	48.35	
10	37.31	-
11	24.06	
12	122.68	5.487 (b r)
13	145.21	-
14	42.46	-
15	28.50	
16	24.06	
17	46.99	-
18	42.31	
19	46.84	3.312 (13.8, 3.6)
20	31.20	-
21	34.55	
22	33.53	
23	28.50	1.267 (s)
24	17.16	1.030 (s)
25	15.72	0.875 (s)
26	17.70	0.971 (s)
27	26.41	1.315 (s)
28	180.71	-
29	33.53	0.963 (s)
30	24.06	1.008 (s)

[Table 14]

## α体 (糖部分)

炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	107.45	4.784 (6.8)
2	74.62	4.402 (8.6, 6.8)
3	72.95	4.168 (8.6, 3.3)
4	69.43	4.312 (10.8, 3.3)
5	66.65	3.831 (10.8)

[Table 15]



β体 (アグリコン部分)		
炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
1	39.22	
2	26.79	
3	87.77	3.246 (11.7, 4.4)
4	39.65	
5	56.34	
6	19.10	
7	33.77	
8	40.26	
9	48.59	
10	37.57	
11	24.30	
12	122.84	5.468 (b1)
13	145.52	
14	42.69	
15	28.86	
16	24.30	
17	47.23	
18	42.59	3.309 (13.8, 3.8)
19	47.11	
20	31.45	
21	34.84	
22	33.77	
23	28.71	1.050 (s)
24	17.36	0.891 (s)
25	15.94	0.860 (s)
26	17.92	0.996 (s)
27	28.64	1.298 (s)
28	181.03	
29	33.70	0.963 (s)
30	24.30	1.022 (s)

[Table 16]

β体 (糖部分)		
炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
1	112.26	5.541 (2.2)
2	85.78	4.804 (4.4, 2.2)
3	84.31	4.751 (6.8, 4.4)
4	79.24	4.679 (m)
5	63.39	4.321 (11.7, 3.1)
		4.212 (11.7, 4.8)

The good cell population of NGF reactivity which carried out the cloning and was obtained from neural-spine expansion operation:rat adrenal-medulla pheochromocytoma PC12 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) of the compound of example 3 this invention For sterilized cell cultures, A seeding is carried out by 5x103 pieces / well on colla-tempestade-\*\*\*\*\*\_\*\*\*\*\*\_\*\* (Sumitomo Bakelite Co., Ltd. make) of 96 wells. The examined substance which was soluble in the water which added PVP after 2 - 3 hours incubation in 37C and 5% carbon-dioxide-gas incubator 10% using horse-serum and 5% fetal-calf-serum addition RPMI1640 (product made from \*\*\*\*\*) \*\*\*\*\* was added to the well, and it considered as 200uls / well in the whole quantity. It cultivated in the incubator for four more days. The concentration of an examined substance displayed by ++ and + to what neural-spine expansion activity was regarded as by 5 ugs/ml and 10 ug/ml. In addition, as for NGF used as a comparison contrast, neural-spine expansion activity was accepted by 5 ng/ml. The result was shown in Table 1. The compound in connection with this invention showed salient expansion activity under NGF un-existing.

[Table 17]

ラット副腎髄質褐色細胞腫 PC12 に対する突起伸展作用

被験物質	突起伸展活性
Triplostegia A	+
同 上 B	++
同 上 C	++
同 上 D	++
同 上 E	++

[0017]

[Effect of the Invention] Offer the compound which has the neural-spine expansion operation by this invention as anti-dementia medicine, such as the Alzheimer type senile dementia, and a therapeutic drug of an apoplexy sequela.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-100295

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 J 63/00			C 0 7 J 63/00	
A 6 1 K 31/70	A A M		A 6 1 K 31/70	A A M
35/78			35/78	C

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平8-151245

(22) 出願日 平成8年(1996)6月12日

(31) 優先権主張番号 特願平7-146542

(32) 優先日 平7(1995)6月13日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(71) 出願人 594050809

ゾンゴウ クーシューエユエン チェンドウ

センウ イエンチュウソウ

中華人民共和国, スーツァンセン, チェン

ドウス, レンミンナンルー 4-9

(72) 発明者 川辺 紀雄

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内

(74) 代理人 弁理士 香川 幹雄

最終頁に続く

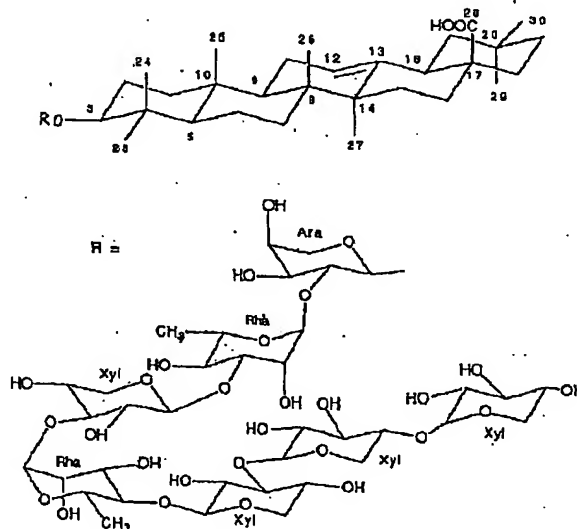
(54) 【発明の名称】 新規トリテルペノイドサポニン類およびそれを有効成分とする神経突起伸展作用を有する治療剤

(57) 【要約】

【目的】 神経突起伸展作用を有する新規生理活性物質、すなわち、アルツハイマー型老年痴呆などの抗痴呆薬および脳卒中後遺症の治療薬を提供する。

【構成】 下記式 (I)

【化1】

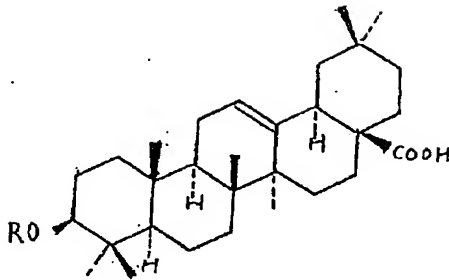


で代表される新規トリテルペノイドサポニン類およびそれを有効成分とする神経突起伸展作用を有する治療剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式(I)

## 【化1】



【Rはオレアノール酸配糖体の糖鎖】で示される新規トリテルペノイドサポニン類。

【請求項2】 オレアノール酸配糖体の糖鎖がAra, Rha, Xylから構成される請求項1記載の新規トリテルペノイドサポニン類。

【請求項3】 Ara, Rha, Xylから構成される糖鎖がAra-Rha-Xyl, Ara-Rha-Xyl-Rha, Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl, Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl-Xyl, Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl-Xyl-Xylである請求項2記載の新規トリテルペノイドサポニン類。

【請求項4】 請求項1、2または3記載の新規トリテルペノイドサポニン類を有効成分とする神経突起伸張作用を有する治療剤。

【請求項5】 神経突起伸張作用を有する治療剤がアルツハイマー型老人性痴呆もしくは脳卒中後遺症である請求項4記載の治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規トリテルペノイドサポニン類およびそれを有効成分とする神経突起伸張作用を有する治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年増えつつあるアルツハイマー型老年痴呆においては、記憶や思考を司る神経細胞であるミネルト核のコリン作動性ニューロンの多くが死滅し、失われていることが、多数の症例で確認されているが、この神経細胞の生存や分化に神経成長因子（以下、NGFと称する）が必須であることが明らかにされている【ファルマシア、22、147（1986）】。NGFは試験管内で神経細胞を分化させて神経突起の伸長を促したり、神経細胞の生存を維持している。NGFは繊維切断によるアセチルコリン作動性神経の変性、脱落を抑制すること【S. Korsching等、ニューロサイエンスレター（Neuroscience Lett.）、第66巻、第175頁（1986）】および老齢ラットの迷路学習障害を改善すると共にアセチルコリン作動性

神経細胞の萎縮を抑制することが報告されている【茂野卓等、医学のあゆみ、第145巻、第579頁（1986年）】。これらのことから、NGFがアルツハイマー型老年痴呆の治療薬となり得ることが示唆される。また、NGFは脳虚血スナネズミの海馬神経細胞の脱落を防ぐことも確かめられており、脳卒中後遺症治療薬としても有用であると考えられる。

【0003】またタンパク以外の化合物も種々知られている。例えば、特開平5-271081号には神経成長因子様剤としてガングリオシド化合物が、特開平6-9396号には神経成長因子産生促進剤としてオキサソピロキノリン類が、特開平6-128264号にはNGF作用増強因子が、特開平6-157338号には神経成長因子の産生促進剤としてジアシル型グリセリン脂質が、特開平6-157419号には神経突起伸張作用を有する生理活性物質が、また特開平6-157512号には神経成長因子産生促進作用を有するチオフェン化合物がそれぞれ記載されている。

【0004】一方、斎藤、粘谷【Japan J. Pharmacol. 27, 114 (Supplement) (1977), 同誌、27, 445 (1977)】は、鶏胚脊髄後根神経節および交感神経節の器官培養下でサポニン類のNGF介在神経繊維のニューライト生長促進作用を検討し、人參のジンセノシド類の中でジンセノシドRb1とRdが顕著な増強作用を有すること、チクセツサポニン(chikusetsusaponin) III, ジュジュボシド(jujuboside) B、グリコシド(glycoside) K, H1H2などに強力なNGF増強効果が認められることを報告している。これらのサポニンはすべてステロイドサポニン類である。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】上記の通り、これまでに様々な物質が提案されてきているが、未だ満足できる薬剤は見出だされていない。

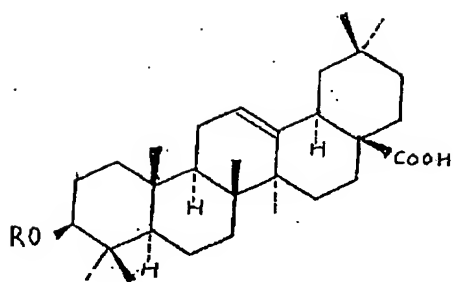
【0006】そこで本発明の目的は、NGF様の神経突起伸張作用を有する新規な生理活性物質、即ち、アルツハイマー型老年痴呆などの痴呆薬および脳卒中後遺症の治療薬を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的達成のために多数の中国薬用植物からの抽出、その分画および精製を進めて、各々について神経突起伸張作用を種々検討した結果、ある種の植物が、神経突起伸張作用を有する新規な生理活性物質を含有することを見出だし本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明によれば、式(I)

## 【化2】

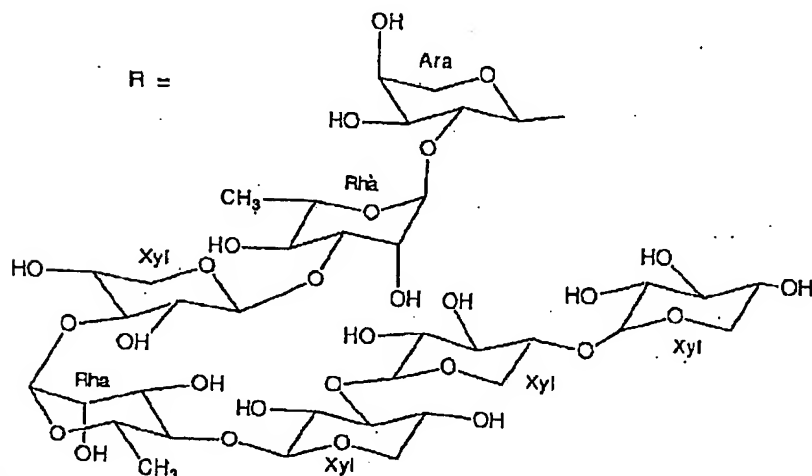
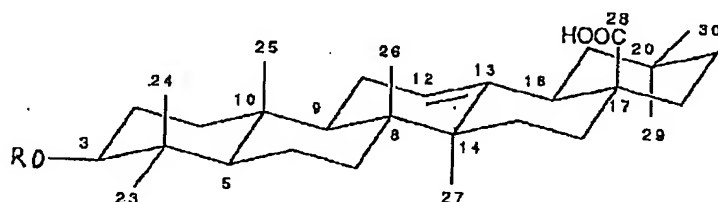


〔Rはオレアノール酸配糖体の糖鎖〕であり、オレアノール酸配糖体の糖鎖がAra, Rha, Xylから構成される新規トリテルペノイドサポニン類を提供することができる。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の化合物は、主として中国四川省に自生する植物、雙參（マツムシソウ科 *Triplostegia grandiflora* Gagnep.）に含有される。その全草を乾燥、ついで95%エタノールで抽出し、溶媒を留去して得られた粗抽出物をカラムクロマトグラフィーなどのような適当な分離法を用いて、分離・精製することによって式（I）の化合物を得ることができる。このようにして得られた本発明の生理活性物質 *Triplostegia A*～*E* はNM Rスペクトル、MSスペクトル、糖分析等の解析結果よりそれぞれの構造が決定された。例えば、*Triplostegia E* は次のような構造をもつ。

【化3】



【0010】なお、*Triplostegia A*～*D* は次のような糖鎖をもつ。

*Triplostegia A*: Ara-Rha-Xyl

*Triplostegia B*: Ara-Rha-Xyl-Rha

*Triplostegia C*: Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl

*Triplostegia D*: Ara-Rha-Xyl-Rha-Xyl-Xyl

【0011】本発明の化合物を医薬品として用いるためには、本発明の化合物をそのまま、またはこれに医薬的に許容される添加物を添加した医薬製剤として投与される。あるいは、それらの混合物、それらを含有する雙參

の抽出エキスまたは抽出物（抽出エキスから抽出溶媒を除いたもの）として投与される。該医薬製剤は、経口または非経口のいずれの投与形態も可能である。経口投与の場合は、カプセル剤、錠剤、粉剤などの通常の方法で投与することもできる。また非経口投与の場合には、注射剤、液剤などの剤形で投与される。さらに徐放剤も効果的である。また、他の薬剤との併用も行うことができる。製剤化は慣用の方法によってできる。本発明の化合物は、成人の患者に対して0.01～500mg/日を数回に分けて投与される。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

【0012】

【実施例】以下に式（I）で表されるトリテルペノイド

サポニン類の製造実施例および本発明に関わる化合物の薬理作用は実施例に示す。本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例1

トリテルペノイドサポニン類の調製：中国四川省に自生しているマツムシソウ科の雙参 (*Triplostegia grandiflora* Gagnep.) の全草を乾燥してから、95%エタノールで抽出し、抽出液の溶媒を留去すると黒褐色の固体が得られた。この抽出物3.5gをクロロホルム/メタノール/イソプロピルアルコール/水 (4/3/1/2) からなる溶媒を用いて、遠心液々分配クロマトグラフィー (CPC) を行い、8フラクションを得る。活性のあるフラクションとしてB (201mg) とC (305mg) が見出された。ついでフラクションBをローバーRP-18 (サイズA) を用いて、メタノール/水 (3/7-8/2), ついでイソプロパノール/水 (3/2), さらにメタノール/水 (6/4-7/3) でクロマト分離を行い、活性フラクションとして104mg得られた。これをシリカゲル60 (70~230メッシュ, 1.2×18.0cm), 溶媒としてクロロホルム/メタノール/水

(4:1:0.1) を用いてカラムクロマトを行い、活性成分 *Triplostegia* A (3.4mg) が純粋にフラクションBとして得られた。フラクションD~F (44mg) を再クロマトし、活性成分として *Triplostegia* B (35.5mg) が純粋に得られた。フラクションH~I (34.2mg) も再度カラムクロマト分離を行い活性成分として *Triplostegia* C (8.8mg) とD (3.0mg) が得られた。先のCPCのフラクションC (305mg) から同様にローバーカラムクロマト、シリカゲルカラムクロマト分離を行い、*Triplostegia* E (20.4mg) が活性成分として純粋に得られた。

【0013】*Triplostegia* A~Eの<sup>13</sup>Cおよび<sup>1</sup>H NMRスペクトルデータ、MSデータ、糖分析を総合して構造決定を行った。いずれの化合物もアグリコン部分は、式IIIのオレアノール酸 (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>) であり、糖部分が各々異なっていた。なおNMRの炭素番号は式(III)に従って付けられた。

【0014】(1) 各化合物のNMRデータ：アグリコン部分 [ケミカルシフトδ (ppm)]

【表1】

<i>Triplostegia</i> A		1Hケミカルシフト (J (Hz))	
炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト		
1	38.88		
2	26.55		
3	88.97	1.82, 2.06	
4	39.57	3.298 (11.5, 4.3)	
5	56.07	-	
6	18.59	0.827 (11.3)	
7	33.20		
8	39.83	-	
9	48.13	-	
10	37.10		
11	23.71		
12	122.60	5.471 (3.5)	
13	144.79	-	
14	42.23	-	
15	28.33		
16	23.83		
17	46.76	-	
18	42.03	3.26 (11.4)	
19	46.55	1.80, 1.29	
20	30.91	-	
21	34.25		
22	33.20		
23	28.29	1.265	
24	17.06	1.076	
25	15.54	0.859	
26	17.44	0.981	
27	26.18	1.310	
28	180.32	-	
29	33.26	0.962	
30	23.79		

【表2】

## Triplostegia B

炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	38.92	0.85, 1.50
2	26.55	1.83, 1.98
3	88.87	3.286 (11.6, 4.3)
4	39.53	-
5	56.01	0.822 (12.0)
6	18.53	1.32, 1.55
7	33.16	1.81, 1.28
8	39.76	-
9	48.07	1.66 (9.2, 8.8)
10	37.04	-
11	23.65	1.93, 2.10
12	122.54	5.477 (4.0, 3.3)
13	144.77	-
14	42.16	-
15	28.28	1.22, 2.13
16	23.78	1.92
17	46.71	-
18	41.96	3.283 (11.0, 3.7)
19	46.49	1.28, 1.82
20	30.90	-
21	34.19	1.23, 1.44 (13.5, 3.0)
22	33.16	1.99, 1.47
23	28.20	1.268 (s)
24	17.05	1.085 (s)
25	15.52	0.854 (s)
26	17.39	0.982 (s)
27	26.17	1.316 (s)
28	180.41	-
29	33.26	0.968 (s)
30	23.77	1.013 (s)

【表3】

## Triplostegia C

炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	38.95	
2	26.53	
3	88.96	3.288 (11.6, 4)
4	39.53	-
5	56.03	0.824 (d, 11.6)
6	18.54	
7	33.20	
8	39.77	-
9	48.08	-
10	37.05	-
11	23.67	
12	122.55	5.479 (4.0, 3.4)
13	144.80	-
14	42.19	-
15	28.29	
16	23.79	
17	48.77	-
18	41.89	3.26 (11.4, 0)
19	46.54	
20	30.89	-
21	34.20	
22	33.20	
23	28.23	1.264
24	17.03	1.077
25	15.53	0.856
26	17.41	0.980
27	28.17	1.314
28	180.57	-
29	33.24	0.967
30	23.78	1.013

【表4】

## Triplostegia D

炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	39.01	
2	26.57	
3	88.95	3.283 (11.6, 4.4)
4	39.58	-
5	56.09	0.823 (d, 11.6)
6	18.61	
7	33.29	
8	39.86	-
9	48.17	-
10	37.13	-
11	23.84	
12	122.52	5.472 (4.0, 3.4)
13	144.95	-
14	42.27	-
15	28.39	
16	23.84	
17	48.82	-
18	42.11	3.28
19	46.65	
20	30.96	-
21	34.35	1.251
25	15.57	0.862
26	17.47	0.992
27	26.21	1.313
28	未検出	-
29	33.29	0.960
30	23.84	1.017



【表5】

Triplostegia E		
炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
1	38.97	
2	26.55	
3	88.93	
4	39.54	3.286 (11.6, 4.3)
5	56.06	—
6	18.56	0.824 (d, 11.8)
7	33.26	
8	39.81	—
9	48.12	
10	37.08	—
11	23.70	
12	122.55	5.479 (4.0, 3.4)
13	144.83	—
14	42.22	—
15	28.33	
16	23.82	
17	48.76	—
18	42.02	3.27 (12.4, 3)
19	46.57	
20	30.91	—
21	34.25	
22	33.23	
23	28.25	1.261
24	17.05	1.076
25	15.53	0.857
26	17.44	0.982
27	26.18	1.314
28	180.50	—
29	33.26	0.965
30	23.79	1.012

(2) 各化合物のNMRデータ：糖部分 [ケミカルシフトδ (ppm)]

【表6】

Triplostegia A		
糖炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
フラビノース	1 104.73	4.875 (J1,2=5.5)
	2 75.77	4.489 (J2,3=7.3)
	3 73.49	4.24
	4 68.51	4.275
	5 66.64	3.803 (J5,5=11.3, J4,5=1.7)
ラムノース	1 101.35	4.296 (J4,5=4.9)
	2 71.62	6.016 (J1,2=1.5)
	3 82.39	4.817 (J2,3=3.4)
	4 72.57	4.631 (J3,4=9.5)
	5 69.75	4.398 (J4,5=9.5)
キシロース	6 18.38	4.538 (J5,6=6.1)
	1 106.71	1.561
	2 75.22	5.232 (J1,2=7.5)
	3 77.82	4.030 (J2,3=8.5)
	4 70.82	4.082 (J3,4=8.5)
	5 67.05	4.128 (J4,5=5.2, 9.5)
		3.613, 4.24 (J6,8=11.3)

【表7】

## Triplostegia B

糖炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.83	4.850 (5.6)
	2 75.65	4.480 (7.5, 5.6)
	3 73.65	4.24
	4 68.66	4.28
	5 64.86	3.808 (11.3, 1.9)
ラムノース1	1 101.27	4.31 (11.3, 4.6)
	2 71.54	6.048 (1.7)
	3 81.98	4.813 (3.4, 1.7)
	4 72.53	4.638 (9.5, 3.4)
	5 69.72	4.388 (t, 9.5)
	6 18.31	4.545
キシロース	1 106.39	1.546 (6.1)
	2 75.43	5.205 (7.7)
	3 83.02	3.993 (8.9, 7.7)
	4 69.27	4.184 (t, 8.9)
	5 66.96	4.039 (5.5, 8.9, 10.2)
ラムノース2	1 102.39	3.592 (11.6, 10.2)
	2 72.11	4.22
	3 72.29	6.070 (1.7)
	4 73.80	4.688 (3.4, 1.7)
	5 69.76	4.536 (9.5, 3.4)
	6 18.42	4.261 (t, 9.6)
		4.83
		1.622 (6.1)

【表8】

## Triplostegia C

糖炭素番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.74	4.657 (J1,2=5.7)
	2 75.84	4.461 (J2,3=7.5)
	3 73.52	4.23
	4 68.55	4.29
	5 64.70	3.812 (J5,5=11)
ラムノース1	1 101.38	4.31
	2 71.60	6.011 (J1,2=1.6)
	3 82.20	4.807 (J2,3=3.2)
	4 72.63	4.629 (J3,4=9.2)
	5 69.75	4.388 (J4,5=9.6)
	6 18.33	4.528 (J5,6=6.1)
ラムノース2	1 102.07	1.554
	2 71.90	6.039 (J1,2=1.6)
	3 72.37	4.666 (J2,3=3.2)
	4 83.85	4.610 (J3,4=9.2)
	5 67.93	4.317 (J4,5=9.6)
	6 18.26	4.815 (J5,6=6.1)
キシロース1	1 106.47	1.67
	2 75.55	5.191 (J1,2=7.7)
	3 82.89	3.983 (J2,3=8.9)
	4 68.31	4.178 (J3,4=8.9)
	5 67.08	4.03
キシロース2	1 105.94	3.602 (J4,5=10.3)
	2 74.75	4.23 (J5,5=11.6)
	3 87.15	5.103 (J1,2=7.7)
	4 68.96	3.847 (J2,3=8.9)
	5 66.56	4.003 (J3,4=8.9)
		4.11
		3.492 (J5,5=11.4)
		4.185 (J4,5=10.0, J4,5=4)

【表9】

## Triplostegia D

糖炭素番号	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.74	4.861 (J1,2=5.5)
	2 75.84	4.455 (J2,3=7.3)
	3 73.52	4.22
	4 88.55	4.25
	5 64.70	3.789 (J5,5=11.6, J4,5=2.4)
ラムノース1	1 101.38	4.285 (J4,5=4.9)
	2 71.60	6.003 (J1,2=1.6)
	3 82.20	4.788 (J2,3=3.3)
	4 72.63	4.611 (J3,4=9.5)
	5 69.75	4.359 (J4,5=9.5)
	6 18.33	4.517 (J5,6=6.1)
ラムノース2	1 102.07	1.537
	2 71.90	6.039 (J1,2=1.6)
	3 72.37	4.634 (J2,3=3.3)
	4 83.85	4.573 (J3,4=9.5)
	5 67.93	4.311 (J4,5=9.5)
	6 18.26	4.792 (J5,6=6.1)
キシロース1	1 108.47	1.635
	2 75.55	5.176 (J1,2=7.6)
	3 82.89	3.962 (J2,3=8.8)
	4 68.31	4.162 (J3,4=8.8)
	5 67.08	4.02
キシロース2	1 105.94	3.577 (J4,5=10.4)
	2 74.75	4.21 (J5,5=11.6)
	3 87.15	5.127 (J1,2=7.3)
	4 68.98	3.95
	5 66.56	3.97
キシロース3	1 105.82	3.99
	2 75.02	3.448 (J4,5=10.1)
	3 77.84	4.17 (J5,5=11.6)
	4 70.69	5.115 (J1,2=7.3)
	5 57.08	3.98 (J2,3=8.8)
		4.083 (J3,4=8.8)
		4.11
		3.637 (J4,5=9.8)
		4.26 (J5,5=11.6)

【表10】

## Triplostegia E

増成基番号	<sup>13</sup> Cケミカルシフト	<sup>1</sup> Hケミカルシフト (J (Hz))
アラビノース	1 104.75	4.858 (J1,2=5.7)
	2 75.77	4.466 (J2,3=7.4)
	3 73.52	4.23
	4 68.56	4.27
	5 64.73	3.803 (J5,5=11.3, J4,5=2) 4.30
ラムノース1	1 101.31	6.021 (J1,2=1.6)
	2 71.55	4.81 (J2,3=3.3)
	3 82.05	4.626 (J3,4=8.5)
	4 72.55	4.384 (J4,5=9.5)
	5 69.75	4.531 (J5,8=6.1)
	6 18.31	1.546
ラムノース2	1 102.02	6.048 (J1,2=1.6)
	2 71.84	4.650 (J2,3=3.3)
	3 72.31	4.584 (J3,4=8.5)
	4 83.69	4.319 (J4,5=9.5)
	5 67.90	4.80 (J5,6=6.1)
	6 18.22	1.640
キシロース1	1 106.38	5.190 (J1,2=7.7)
	2 75.53	3.975 (J2,3=8.8)
	3 82.78	4.175 (J3,4=8.8)
	4 69.25	4.03
	5 67.03	3.593 (J4,5=9.8) 4.22 (J1,2=7.7)
キシロース2	1 105.81	5.129 (J1,2=7.7)
	2 74.76	3.96
	3 86.88	3.97
	4 68.89	3.99
	5 66.50	3.453 (J4,5=9.8) 4.17 (J5,5=11.6)
キシロース3	1 105.19	5.108 (J1,2=7.7)
	2 74.82	3.98 (J2,3=8.8)
	3 77.50	4.101 (J3,4=8.8)
	4 70.47	4.12
	5 67.03	3.645 (J4,5=9.8) 4.28 (J5,5=11.8)
キシロース4	1 103.59	4.815 (J1,2=7.7)
	2 73.76	3.936 (J2,3=8.8)
	3 75.40	4.101 (J3,4=8.8)
	4 76.89	4.15
	5 64.52	3.632 (J4,5=9.8) 4.383 (J5,5=11.8)

(3) 各化合物の旋光度  $[\alpha]_D$ 

【表11】

各化合物の旋光度  $[\alpha]_D$ 

Triplostegia	A: $[\alpha]_D^{25} - 3.83$ (MeOH C=0.11)
同上	B: $[\alpha]_D^{25} - 25.45$ (MeOH C=0.495)
同上	C: $[\alpha]_D^{25} - 29.64$ (MeOH C=0.425)
同上	D: $[\alpha]_D^{25} - 8.42$ (MeOH C=0.095)
同上	E: $[\alpha]_D^{25} - 30.14$ (MeOH C=0.94)

## (4) 各化合物の質量分析 (FAB-MS法/正イオン 検出)

【表12】

各化合物の質量分析 (FAB-MS法/正イオン検出)

Tripllostegia A: m/z=867 (M+1) <sup>+</sup>	
	C <sub>46</sub> H <sub>74</sub> O <sub>15</sub> MW866
同上	B: m/z=1013 (M+1) <sup>+</sup>
	C <sub>52</sub> H <sub>84</sub> O <sub>19</sub> MW1012
同上	C: m/z=1145 (M+1) <sup>+</sup>
	C <sub>57</sub> H <sub>92</sub> O <sub>23</sub> MW1144
同上	D: m/z=1278 (M+2) <sup>+</sup>
	1289 (M+1+N <sub>a</sub> ) <sup>+</sup>
	C <sub>62</sub> H <sub>100</sub> O <sub>27</sub> MW1276
同上	E: m/z=1409 (M+1) <sup>+</sup>
	1431 (M+1+N <sub>a</sub> ) <sup>+</sup>
	C <sub>67</sub> H <sub>108</sub> O <sub>31</sub> MW1408

## 実施例2

トリテルペノイドサボニンの合成: 市販のL-アラビノース15g, 酢酸ナトリウム8.6gを無水酢酸84mlに懸濁させ、2時間加熱還流する。反応溶液を氷水中に注ぎ、エーテルで抽する。有機層を水、炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去する。得られる黄色油状物をシリカゲルカラムにより精製し、24gのテトラアセチル体を得る。この化合物をそのまま糖供与体とし、以下の方法でオレアノール酸とのカップリングを行った。過塩素酸銀257mgと塩化スズ(IV)73μlをエーテル6ml中に懸濁させ、室温で1時間攪拌する。反応溶液を0℃に冷却し、テトラアセチルアラビノース及びオレノール酸の

エーテル溶液6mlを加える。5時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水を加え、エーテルで抽出、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し、糖部分としてアラビノースを有するオレアノール酸の配糖体を得た。

【0015】得られた配糖体のα、βの比はほぼ1:1であった。この配糖体を混合物のままメタノール中でナトリウムメトキシドを作用させ、糖の部分の脱保護を行った。α、βの混合物は、メルク社の逆相の分取用TLCで、メタノール:水=9:1の溶媒で展開を行うことにより分離し、それぞれを単体として得た。各化合物のNMRの結果を表13~16に示した。

【0016】

【表13】

α体 (アグリコン部分)	13Cケミカルシフト	1Hケミカルシフト (J (Hz))
炭素番号		
1	39.07	
2	26.83	
3	89.02	3.354 (11.8, 4.3)
4	39.77	-
5	56.17	-
6	18.78	-
7	33.53	-
8	40.03	-
9	48.35	-
10	37.31	-
11	24.06	-
12	122.68	5.487 (b t)
13	145.21	-
14	42.46	-
15	28.50	-
16	24.06	-
17	46.99	-
18	42.31	3.312 (13.8, 3.6)
19	46.84	-
20	31.20	-
21	34.55	-
22	33.53	-
23	28.50	1.267 (s)
24	17.16	1.030 (s)
25	15.72	0.875 (s)
26	17.70	0.971 (s)
27	26.41	1.315 (s)
28	180.71	-
29	33.53	0.963 (s)
30	24.06	1.008 (s)

【表14】

$\alpha$ 体 (糖部分) 炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	107.45	4.784 (6.8)
2	74.62	4.402 (8.6, 6.8)
3	72.95	4.168 (8.6, 3.3)
4	69.43	4.312 (10.8, 3.3)
5	66.65	3.831 (10.8)

【表15】

$\beta$ 体 (アグリコン部分) 炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	39.22	
2	26.79	
3	87.77	3.246 (11.7, 4.4)
4	39.65	-
5	56.34	
6	19.10	
7	33.77	
8	40.26	-
9	48.59	
10	37.57	-
11	24.30	
12	122.84	5.468 (b1)
13	145.52	-
14	42.69	-
15	28.86	
16	24.30	
17	47.23	-
18	42.59	3.309 (13.8, 3.8)
19	47.11	
20	31.45	-
21	34.84	
22	33.77	
23	28.71	1.050 (a)
24	17.36	0.891 (a)
25	15.94	0.860 (a)
26	17.92	0.996 (a)
27	26.64	1.298 (a)
28	181.03	-
29	33.70	0.963 (a)
30	24.30	1.022 (a)

【表16】

$\beta$ 体 (糖部分) 炭素番号	$^{13}\text{C}$ ケミカルシフト	$^1\text{H}$ ケミカルシフト (J (Hz))
1	112.26	5.541 (2.2)
2	85.78	4.804 (4.4, 2.2)
3	84.31	4.751 (6.8, 4.4)
4	79.24	4.679 (m)
5	63.39	4.321 (11.7, 3.1)
		4.212 (11.7, 4.8)

## 実施例3

本発明の化合物の神経突起伸展作用：ラット副腎髄質褐色細胞腫PC12（大日本製薬（株））からクローニングして得たNGF反応性の良い細胞群を滅菌済み細胞培養用、96ウエルのコラーゲンコートプレート（住友ベークライト（株）製）上に $5 \times 10^3$ 個/ウエルで播種し、10%ウマ血清および5%ウシ胎児血清添加RPMI1640（ニッスイ（株）製）メディウムを用いて37℃、5%炭酸ガスインキュベーター中で2～3時間培養後、PVPを加えた水に溶解した被験物質をウエルに加え、全量で200 $\mu$ l/ウエルとした。さらに4日間インキュベーター中で培養した。被験物質の濃度が5 $\mu$ g/ml, 10 $\mu$ g/mlで神経突起伸展活性が見られたものに対して++、+で表示した。なお比較対照として用いたNGFは、5ng/mlで神経突起伸展活性が

認められた。結果を表1に示した。本発明に関わる化合物はNGF非存在下に突起伸展活性を示した。

【表17】

被験物質	突起伸展活性
Triplostegia A	+
同 上 B	++
同 上 C	++
同 上 D	++
同 上 E	++

## 【0017】

【発明の効果】本発明による神経突起伸展作用を有する化合物をアルツハイマー型老年痴呆などの抗痴呆薬および脳卒中後遺症の治療薬として提供すること。

## フロントページの続き

(72)発明者 戸上 泰彦  
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内  
(72)発明者 徳田 昌彦  
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内

(72)発明者 石塚 千尋  
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内  
(72)発明者 兪 文勝  
中国四川省成都市人民南路4段9号  
(72)発明者 丁 立生  
中国四川省成都市人民南路4段9号

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**